



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 920**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/421** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06250227 .3**  
96 Fecha de presentación : **17.01.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1749517**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

54 Título: **Composición farmacéutica estable que comprende la forma III de linezolid.**

30 Prioridad: **20.07.2005 US 701438 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2008**

73 Titular/es: **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**  
**5 Basel Street, P.O. Box 3190**  
**Petah Tiqva 49131, IL**

72 Inventor/es: **Tenengauzer, Ruth;**  
**Leibovici, Minutza y**  
**Solomon, Ben-Zion**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 309 920 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica estable que comprende la forma III de linezolid.

**5 Campo de la invención**

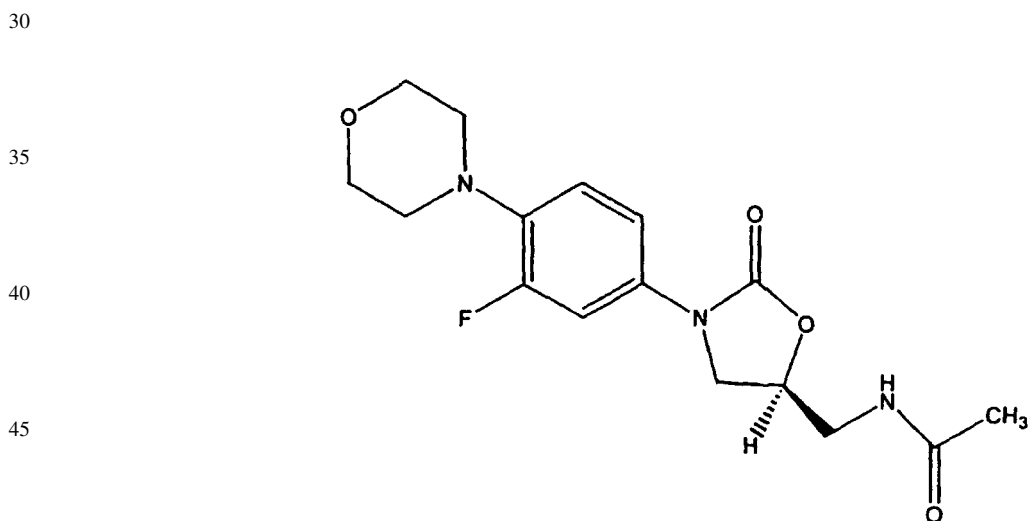
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene la forma III de linezolid que no muestra una conversión superior al 10% a la forma II de linezolid durante el almacenamiento.

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid.

15 La presente invención se refiere a un procedimiento para la formulación de linezolid que proporciona una composición farmacéutica que comprende linezolid en la que el linezolid es la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid y a procedimientos para la inhibición de la interconversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid en el que el procedimiento de preparación es el que normalmente provocaría tal interconversión, a composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden la forma III de linezolid que contienen no más del 20% de la forma II de linezolid y a composiciones farmacéuticas sólidas estables que comprenden la forma III de linezolid que no se convierte sustancialmente a la forma II de linezolid con el tiempo, a procedimientos de tratamiento de una afección sensible a linezolid en un paciente que comprende la administración al paciente de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid y a procedimientos de tratamiento de una afección sensible a linezolid en un paciente que comprende la administración al paciente de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid.

**25 Antecedentes**

El linezolid, químicamente, N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida presenta la estructura:



El linezolid es un agente antibacteriano.

55 Es conocido que el linezolid existe en diferentes formas cristalinas. La forma II de linezolid se describe en las patentes US n° 6.444.813 y US n° 6.559.305. La forma II de linezolid está caracterizada porque presenta por el espectro de difracción de polvo de rayos X y por los picos IR. La forma II de linezolid está caracterizada porque presenta por un espectro de difracción del polvo de rayos X con los picos siguientes:

60

65

## ES 2 309 920 T3

	2-theta	intensidad relativa
	7,10	2
5	9,54	9
	13,88	6
	14,23	24
	16,18	3
10	16,79	100
	17,69	2
	19,41	4
	19,69	2
15	19,93	6
	21,61	15
	22,39	23
	22,84	4
20	23,52	7
	24,16	1
	25,28	13
	26,66	1
25	27,01	3
	27,77	1

Se ha informado de que la forma II de linezolid se puede obtener mediante cristalización en una variedad de disolventes que incluyen agua, acetato de etilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetonitrilo, acetona, metiletilcetona, cloroformo, tolueno y xileno.

La forma III de linezolid se describe en el documento WO 2005/035530 y está caracterizada porque presenta el espectro de difracción en polvo de rayos X que posee picos a 7,6, 9,6, 13,6, 14,9, 18,2, 18,9, 21,2, 22,3, 25,6, 26,9, 27,9 y 29,9 grados 2-theta. La forma III de linezolid se puede obtener, por ejemplo, calentando la forma II a una temperatura superior a aproximadamente 90°C, durante un periodo de entre 2 y 12 horas.

La mención de cualquier referencia en esta sección de la presente solicitud no se interpreta como que dicha referencia resulte de la técnica anterior a la presente solicitud.

### Sumario de la invención

La presente invención se define según las reivindicaciones 1 a 37 que se exponen a continuación.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene la forma III de linezolid polimórficamente estable, es decir, la forma III de linezolid no se transpone sustancialmente a la forma II de linezolid y a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma III de linezolid polimórficamente pura y a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma III de linezolid que contienen no más del 20% de la forma II de linezolid.

Se proporcionan a continuación las definiciones de los términos “polimórficamente pura” y “polimórficamente estable”. Según se define a continuación, la estabilidad de la forma III de linezolid polimórficamente estable se puede definir en términos de estabilidad a 25°C y a 60% de humedad relativa durante un periodo de tiempo o a 40°C y a 75% de humedad relativa durante un periodo de tiempo. Resulta preferido que la estabilidad se defina con respecto a 40°C y a 75% de humedad relativa durante un periodo de tiempo, preferentemente 3 meses. Resulta preferido que la forma III de linezolid polimórficamente estable sea la forma II de linezolid polimórficamente pura.

Preferentemente, la forma III de linezolid polimórficamente pura que contiene no más del 20% de, es decir, contiene menos de 20% de otras formas polimórficas de linezolid, más preferentemente menos del 20% de la forma II de linezolid. Todas las otras formas de realización de la presente invención se describen haciendo referencia a la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid, pero son aplicables igualmente a la definición más amplia.

En una forma de realización preferida la composición farmacéutica es sólida.

## ES 2 309 920 T3

En esta forma de realización preferida, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido.

En esta forma de realización preferida, la composición farmacéutica está en forma de una cápsula.

5 En otra forma de realización preferida la composición farmacéutica contiene povidona.

En una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas de los primeros y segundos aspectos se pueden preparar mediante técnicas tales como granulación húmeda, granulación seca y compresión directa. Dentro de cada técnica, existen las condiciones preferidas para cada una de las formas de realización descritas, según se describe a continuación.

### *Granulación húmeda*

15 De este modo, en una forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de forma II de linezolid que comprende la granulación húmeda de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable utilizando un disolvente de granulación seleccionado de entre el grupo constituido por agua, isopropanol o etanol en presencia de povidona.

20 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con un excipiente que conserva la forma III que contiene no más del 20% de linezolid mediante la granulación húmeda de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid y povidona.

25 En una forma de realización, la forma IV de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con povidona mediante la granulación húmeda de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid y povidona.

30 En una forma de realización, la forma IV de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con povidona y por lo menos otro excipiente mediante la granulación húmeda de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid, la povidona y por lo menos otro excipiente.

Preferentemente, el disolvente comprende agua. En una forma de realización más preferida, el disolvente es agua sustancialmente libre de un segundo disolvente. En una forma de realización, el disolvente es agua.

35 De forma alternativa, el disolvente puede ser isopropanol o etanol en presencia de povidona.

En estas formas de realización preferidas, el excipiente es preferentemente povidona, opcionalmente con uno o más de otros excipientes aceptables farmacéuticamente.

40 En una forma de realización, el disolvente de granulación es isopropanol mezclado con agua.

En una forma de realización más preferida, el disolvente de granulación está sustancialmente libre de etanol.

### *Granulación seca*

45 En una forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid que comprende la granulación seca de la forma III de linezolid que contiene no más de 20% de la forma II de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se granula en seco con más de uno de los excipientes.

Preferentemente, por lo menos un excipiente es la povidona.

55 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con la povidona mediante granulación seca.

60 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con la povidona y por lo menos otro excipiente mediante granulación seca.

### *Compresión directa*

65 En una forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de forma II de linezolid que comprende mezclar la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una mezcla y comprimir directamente la mezcla.

## ES 2 309 920 T3

En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con más de un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una mezcla y la mezcla a continuación se comprime directamente.

5 En una forma de realización, la composición farmacéutica se obtiene mezclando la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid y un excipiente que conserva la forma III de linezolid para proporcionar una mezcla y la compresión directa de la mezcla.

10 En una forma de realización, se mezclan la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid, un excipiente que conserva la forma III de linezolid y por lo menos otro excipiente para proporcionar una mezcla y la mezcla se comprime directamente.

En una forma de realización preferida, la povidona es un excipiente.

15 En una forma de realización preferida, el excipiente que conserva la forma III de linezolid es povidona.

En una forma de realización, la composición farmacéutica se obtiene mezclando la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid y la povidona para proporcionar una mezcla y la mezcla se comprime directamente.

20 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid, povidona, y por lo menos otro excipiente se mezclan para proporcionar una mezcla y la mezcla se comprime directamente.

25 En una forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid en el que el procedimiento comprende mezclar la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con un excipiente que conserva la forma III de linezolid para proporcionar una mezcla.

30 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con un excipiente que conserva la forma III de linezolid y por lo menos otro excipiente para proporcionar una mezcla.

35 En una forma de realización, la forma II de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II se mezcla con más de un excipiente para proporcionar una mezcla.

En una forma de realización, la povidona es un excipiente.

40 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica es un comprimido.

En una forma de realización preferida alternativa, la composición farmacéutica es una cápsula.

45 La presente invención se refiere además a un procedimiento para el tratamiento de una afección sensible al linezolid en un paciente que comprende la administración al paciente de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid. En una forma de realización, la composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se prepara según el procedimiento de la presente invención. En una forma de realización, la afección sensible a linezolid es una infección bacteriana.

50 La presente invención se refiere además a un procedimiento para el tratamiento de una afección sensible a linezolid en un paciente que comprende la administración al paciente de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid y povidona. En una forma de realización, la afección sensible a linezolid es una infección bacteriana.

### 55 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un difractograma XRD de la forma III de linezolid.

60 La figura 2 es un difractograma XRD de la forma II de linezolid.

La figura 3 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento n° 1.

65 La figura 4 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento n° 2.

La figura 5 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento n° 3.

## ES 2 309 920 T3

La figura 6 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 4.

La figura 7 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 5.

La figura 8 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 6.

La figura 9 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 7.

La figura 10 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 8.

La figura 11 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 9.

La figura 12 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 10.

La figura 13 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 11.

La figura 14 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 12.

La figura 15 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 13.

La figura 16 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 14.

La figura 17 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 15.

La figura 18 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 16.

La figura 19 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 17.

La figura 20 es un difractograma XRD de la composición farmacéutica de linezolid preparada en el experimento nº 18.

### Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, la forma III de linezolid se utiliza para referirse a la forma polimórfica del linezolid descrita en el documento WO2005/035530.

El documento WO2005/035530 describe como se puede preparar esta forma de linezolid para utilizarla según la presente invención.

La expresión “sustancialmente libre de”, tal como se utiliza en la presente memoria, significa no más del 20%. En consecuencia, la frase “forma II de linezolid sustancialmente libre de la forma II de linezolid” significa que la forma III de linezolid no contiene más del 20% de la forma II de linezolid. En una forma de realización, la forma III de linezolid no contiene más del 15% de la forma II de linezolid. En una forma de realización, la forma III de linezolid no contiene más de aproximadamente 10% de la forma II de linezolid. En una forma de realización, la forma III de linezolid no contiene más de aproximadamente 5% de la forma II de linezolid.

La expresión “compuesto polimórficamente puro”, tal como se utiliza este término en la presente memoria, hace referencia a un polimorfo de un compuesto que contiene no más del 20% de otros polimorfos del compuesto y el compuesto amorfo. En consecuencia, la frase “forma III de linezolid polimórficamente pura” significa la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de otros polimorfos de linezolid y de un amorfo de linezolid. En una forma de realización, la forma III de linezolid polimórficamente pura no contiene más del 20% de otros polimorfos de linezolid y un amorfo de linezolid. En una forma de realización, la forma III de linezolid polimórficamente pura no contiene más del 15% de otros polimorfos de linezolid y un amorfo de linezolid. En una forma de realización, la forma III de linezolid polimórficamente pura no contiene más del 10% de otros polimorfos de linezolid y de linezolid amorfo. En

## ES 2 309 920 T3

una forma de realización, la forma III de linezolid polimórficamente pura contiene no más de 5% de otros polimorfos de linezolid y linezolid amorfo.

5 La expresión “forma III de linezolid polimórficamente estable”, tal como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a que la forma III de linezolid no muestra más del 10% de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando se almacena a 25°C/60% de HR durante 3 meses. En una forma de realización, la forma III de linezolid no presenta más del 10% de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando se almacena a 25°C/60% de HR durante 6 meses. En una forma de realización, la forma III de linezolid no presenta más del 30% de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando se almacena a 40°C/75% de HR durante 3 meses. En una forma de realización, la forma III de linezolid no presenta más del 25% de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando se almacena a 40°C/75% de HR durante 3 meses. En una forma de realización, la forma III de linezolid no presenta más del 20% de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando se almacena a 40°C/75% de HR durante 3 meses.

15 La expresión “forma de dosificación sólida” o “composición farmacéutica sólida”, tal como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a una forma de dosificación que es sólida, es decir, no una líquida, e incluye, pero no se limita a, comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de una película, comprimidos recubiertos entéricos, comprimidos múltiples, comprimidos de liberación controlada, comprimidos efervescentes, supositorios y comprimidos bucales y sublinguales (ver, Remington The Science and Practice of Pharmacy 20<sup>th</sup> ed. (“Remington”), editado por A. Gennaro, Philadelphia College of Pharmacy and Science 2000, págs. 858-856). El término “forma de dosificación sólida”, tal como se utiliza en la presente memoria, comprende asimismo suspensiones de la forma III de linezolid. El término “suspensión”, tal como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a una dispersión que contiene material insoluble dividido finamente suspendido en un medio líquido (ver, Remington, pág. 317).

25 El término “povidona”, tal como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a polivinilpirrolidona.

La expresión “granulación húmeda”, tal como se utiliza en la presente memoria, significa un procedimiento para la preparación de un comprimido que implica añadir un ligante a la mezcla del ingrediente activo y otros excipientes como una solución del ligante y es bien conocida por un experto en la materia (ver, Remington, págs. 865-868). Típicamente, la granulación húmeda implica las etapas de mezcla de un ingrediente activo, en este caso linezolid, con uno o más excipientes sólidos tales como diluyentes y desintegradores para proporcionar una mezcla en polvo; humectar la mezcla en polvo con un disolvente de granulación o una solución de un agente ligante en un disolvente de granulación para proporcionar una masa húmeda; tamizar la masa húmeda; secar la masa húmeda para proporcionar una masa seca; tamizar la masa seca para proporcionar gránulos; y formar los gránulos en una forma de dosificación sólida tal como una cápsula o un comprimido (ver, Remington, pág. 865-868).

El término “excipiente” o “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en la presente memoria, significa un ingrediente de una composición farmacéutica que no sea el ingrediente activo (ver Remington, página 860). Los excipientes incluyen, pero no se limitan a, diluyentes (sustancias inertes que incrementan la masa de la composición farmacéutica), ligantes (agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a un material en polvo), lubricantes (agentes que evitan la adhesión del material a una matriz o a un punzón, reducen la fricción entre partículas, facilitan la salida del comprimido de una cavidad de matriz y/o mejoran la velocidad de flujo de una mezcla en polvo), deslizantes (agentes que mejoran las características de fluidez de un polvo), desintegradores (agentes que facilitan la rotura o desintegración de un comprimido después de la administración), agentes colorantes (agentes que imparten un color a una forma de dosificación) y agentes aromatizantes (agentes que imparten un aroma a una forma de dosificación) (ver Remington, págs. 860-863). Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Remington (ver Remington, págs. 860-863).

50 El agua mezclada con etanol o isopropanol significa una mezcla de agua y etanol o isopropanol en la que la mezcla contiene una cantidad superior a aproximadamente 25% de agua en peso, preferentemente superior a aproximadamente 35% de agua en peso, más preferentemente superior a aproximadamente 40% de agua en peso y más preferentemente superior a aproximadamente 50% de agua en peso.

55 Se ha apreciado que la preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma III de linezolid y un excipiente farmacéuticamente aceptable mediante la granulación húmeda de la forma III de linezolid y un excipiente farmacéuticamente aceptable utilizando etanol (no en presencia de povidona) como el disolvente de granulación, un disolvente de granulación común, la composición farmacéutica resultante contiene cantidades sustanciales de la forma II de linezolid o se transforma completamente a la forma II.

60 Mediante la granulación húmeda de la forma III de linezolid y del excipiente farmacéuticamente aceptable con agua, isopropanol o etanol en presencia de povidona para formar la composición farmacéutica, la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid se limita o incluso se elimina. El término “limitado”, tal como se utiliza en la presente memoria, significa que la cantidad de la forma III de linezolid convertida a la forma II de linezolid es inferior a la cantidad de la forma III de linezolid que se convertiría a la forma II de linezolid si una composición farmacéutica se preparase mediante granulación húmeda de la forma III de linezolid y un excipiente farmacéuticamente aceptable con etanol (no en presencia de povidona) como disolvente de granulación.

## ES 2 309 920 T3

La presente invención describe además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid en el que el procedimiento comprende la granulación húmeda de la forma II de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable utilizando un disolvente de granulación húmeda que está sustancialmente libre de etanol.

En una forma de realización, la povidona es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Sin desear limitarse por la teoría, los solicitantes sugieren que la forma III de linezolid no es más estable termodinámicamente que la forma II de linezolid a temperatura ambiente. Aunque la forma III de linezolid sólida es estable cinéticamente a temperatura ambiente, es decir, no se convierte a la forma II de linezolid (durante un periodo de tiempo de por lo menos 3 meses a temperaturas entre 25 a 40°C), se ha observado que cuando la forma III de linezolid se pone en contacto con disolventes, en particular etanol, se transforma fácilmente a la forma II de linezolid, es decir, a la forma de linezolid más estable termodinámicamente a temperatura ambiente. Como consecuencia, las composiciones farmacéuticas que comprenden la forma III de linezolid que contienen no más de 20% de la forma II de linezolid son difíciles de preparar.

De este modo, un aspecto más preferido de la presente invención describe un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid que evita la utilización de un líquido.

Se ha observado asimismo que la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid se puede limitar mediante la granulación seca de la forma III de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, la presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid en el que el procedimiento comprende la granulación seca de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, la forma III de linezolid sustancialmente libre de la forma II de linezolid se granula en seco con más de uno de los excipientes.

En una forma de realización, la povidona es un excipiente.

La expresión “granulación seca”, tal como se utiliza en la presente memoria, significa un procedimiento para la fabricación de un comprimido que evita la utilización de un disolvente de granulación y la etapa de secado, según se requiere en la granulación húmeda y es bien conocida por un experto en la materia (ver Remington, página 869). Típicamente, la granulación seca implica las etapas de pesado, mezclado, pegado o compresión, tamizado en seco, lubricación y compresión (ver Remington, pág. 869).

Se ha observado asimismo que la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid se puede limitar mediante compresión directa de la forma III de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, la presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid en el que el procedimiento comprende la mezcla de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una mezcla y la compresión directa de la mezcla.

En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con más de un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una mezcla y la mezcla se comprime directamente a continuación.

En una forma de realización, la povidona es un excipiente.

La expresión “compresión directa”, tal como se utiliza en la presente memoria, significa un procedimiento para la preparación de un comprimido mediante la compresión directa del comprimido a partir de material pulverulento sin la modificación de la naturaleza del material en sí mismo y es bien conocida por un experto en la materia (ver Remington, págs. 869-870).

Se ha observado también que los excipientes específicos, denominados “excipientes que contienen la forma III de linezolid” limitan la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid, incluso cuando la composición farmacéutica se prepara mediante granulación húmeda con etanol como disolvente de granulación. En consecuencia, la presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid en el que el procedimiento comprende mezclar la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con un excipiente que conserva la forma III de linezolid. El término “límite”, tal como se utiliza en la presente memoria, significa que la cantidad de la forma III de linezolid convertida a la forma II de linezolid es inferior a la cantidad de la forma III de linezolid que se convertiría a la forma II de linezolid si una composición farmacéutica se preparase mediante la ausencia de excipientes que conservan la forma II de linezolid.

## ES 2 309 920 T3

En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con un excipiente que conserva la forma III de linezolid y por lo menos otro excipiente para proporcionar la mezcla.

5 En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid en el que el procedimiento comprende la mezcla de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con un excipiente que conserva la forma III de linezolid para proporcionar una mezcla y la granulación húmeda de la mezcla utilizando un disolvente que comprende etanol como disolvente de granulación. En  
10 una forma de realización, el disolvente de granulación es de etanol.

Un ejemplo de un excipiente que conserva la forma III de linezolid es povidona. En consecuencia, la presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid en el que el procedimiento  
15 comprende la mezcla de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid con povidona.

En una forma de realización, el procedimiento implica la mezcla de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid, povidona y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con povidona mediante la granulación húmeda de la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II y povidona. En una forma de realización, el disolvente de granulación es el etanol. En una forma de realización, el disolvente de granulación es etanol mezclado con agua. En una forma de realización, el disolvente de granulación es el isopropanol. En una forma de realización, el disolvente de granulación es el isopropanol mezclado  
25 con agua. En una forma de realización, el disolvente de granulación es el agua.

En una forma de granulación, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid, povidona y por lo menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable se mezclan mediante la granulación húmeda.

30 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con povidona mediante granulación seca.

En una forma de realización, la forma III que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con povidona y por lo menos con otro excipiente mediante granulación seca.

35 En una forma de realización, la composición farmacéutica se obtiene mezclando la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid y povidona para proporcionar una mezcla y la compresión directa de la mezcla.

40 En una forma de realización, la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid se mezcla con povidona y por lo menos otro excipiente para proporcionar una mezcla y la compresión directa de la mezcla.

45 La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid.

La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid y povidona.

50 En una forma de realización, la composición farmacéutica es un comprimido. En una forma de realización, la composición farmacéutica es una cápsula. Las composiciones farmacéuticas sólidas están compuestas utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia (ver, Remington, págs. 858-893).

55 La presente invención se refiere asimismo a la utilización de la forma III de linezolid en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección sensible a linezolid en un paciente que comprende la administración a un paciente de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II de linezolid. En una forma de realización, la composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid que contiene no más del 20% de la forma II se prepara según el procedimiento de la presente invención. En una forma de realización, la afección sensible a linezolid es una infección bacteriana.  
60

La presente invención se refiere asimismo a la utilización de la forma III de linezolid en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección sensible al linezolid en un paciente que comprende la administración a un paciente de una composición farmacéutica sólida que comprende la forma III de linezolid y povidona. En una forma de realización, la afección sensible a linezolid es una infección bacteriana.  
65

En cada uno de los aspectos descritos anteriormente y las formas de realización de la presente invención, la composición es preferentemente libre y no contiene más del 20% de alcoholes de azúcar tales como manitol.

## ES 2 309 920 T3

### *Forma III y forma II de linezolid*

Los picos característicos en el difractograma XRD de la forma II de linezolid se encuentran a aproximadamente  $7,1 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$  y  $23,6 \pm 0,2$  grados 2-theta.

Los picos característicos en el difractograma XRD de la forma III de linezolid se encuentran a aproximadamente  $7,4 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $13,6 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $16,3 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $18,0 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$  y  $29,7 \pm 0,2$  grados 2-theta.

Las figs. 3-20 muestran el difractograma XRD de las composiciones farmacéuticas preparadas anteriormente. Conociendo los picos característicos en el XRD de la forma II de linezolid y de la forma III de linezolid es posible determinar la forma cristalina del linezolid en cada composición farmacéutica. El difractograma XRD de las composiciones farmacéuticas incluye los picos del linezolid y los excipientes incluidos en la formulación farmacéutica. Conociendo qué picos en el difractograma XRD de la composición farmacéutica son debidos a los excipientes, es posible identificar los picos que son debidos al linezolid y, por lo tanto, identificar si el linezolid en la composición farmacéutica es la forma III de linezolid o la forma II de linezolid. Aunque, puede no ser posible identificar en un difractograma XRD de una composición farmacéutica cada uno de los picos característicos de la forma II de linezolid o de la forma III de linezolid identificados anteriormente (por ejemplo, porque los picos de un excipiente pueden interferir con o superponerse con picos de linezolid), se pueden identificar por un experto en la materia un número de picos suficientes correspondientes a la forma III de linezolid o a la forma II de linezolid para caracterizar el linezolid en la composición farmacéutica como forma III de linezolid o la forma II de linezolid. Típicamente, la aparición de picos en el difractograma XRD de una composición farmacéutica a  $7,4$ ,  $9,4$ ,  $13,6$ ,  $18,0$ ,  $21,0$  grados 2-theta ( $\pm 0,2$ ) es suficiente para mostrar que el linezolid presente en la composición farmacéutica es la forma III de linezolid. De forma similar, la aparición de picos en el difractograma XRD de una composición farmacéutica a  $14,2$ ,  $21,7$ ,  $23,6$  grados 2-theta ( $\pm 0,2$ ) es suficiente para mostrar que el linezolid presente en la composición farmacéutica junto con la forma III es la forma II de linezolid. La elección de picos específicos, sin embargo, puede variar si los excipientes utilizados son diferentes.

Se pueden utilizar asimismo técnicas que no sean la difracción en polvo de rayos X, bien conocidas por los expertos en la materia para identificar y cuantificar los polimorfos en las composiciones farmacéuticas tales como comprimidos. Otros procedimientos representativos incluyen, pero no se limitan a, RMN de estado sólido y espectroscopia de infrarrojo.

### **Ejemplos**

Se prepararon diversas composiciones farmacéuticas, en forma de comprimido, que contenían 300 mg de la forma III de linezolid mediante granulación húmeda, granulación seca o compresión directa.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 309 920 T3

Ejemplos 1-4

*Procedimiento - granulación húmeda*

5 *Solución de granulación - agua purificada*

*Procedimiento*

- 10 1. Mezclar los componentes de la parte I.
2. Añadir la solución de granulación (agua purificada) a la mezcla de la etapa 1 para formar un granulado.
3. Secar y molturar el granulado de la etapa 2.
- 15 4. Añadir los componentes de la parte II y la parte III al granulado molturado de la etapa 3 y mezclarlos para conseguir una mezcla final.
5. Comprimir la mezcla final en comprimidos.

TABLA 1

Ingredientes	Ejemplo 1 mg/compr.	Ejemplo 2 mg/compr.	Ejemplo 3 mg/compr.	Ejemplo 4 mg/compr.
<b>Parte I</b>				
Linezolid	300,0	300,0	300,0	300,0
Almidón NF	100,0	100,0	100,0	100,0
Monohidrato de lactosa NF	100,0	----	----	----
Manitol	----	----	----	100,0
Cal. Fosfato dibásico anh. USP	----	100,0	100,0	----
Povidona USP (PVP K-30)	----	----	30,0	----
Hidroximetilcelulosa NF	16,0	16,0	----	16,0
Croscarmelosa sódica NF	----	----	24,0	----
Crospovidona USP	24,0	24,0	----	24,0
<b>Parte II</b>				
Lactosa atomizada	54,0	----	----	54,0
Celulosa microcristalina NF	----	----	40,0	----
A-Tab (Cal. Fosfato dibásico anh. USP)	----	54,0	----	----
<b>Parte III</b>				
Estearato de magnesio USP	6,0	6,0	6,0	6,0
<b>Total</b>	<b>600,0</b>	<b>600,0</b>	<b>600,0</b>	<b>600,0</b>

## ES 2 309 920 T3

Ejemplos 5-8

*Procedimiento - granulación húmeda*

5 *Solución de granulación - etanol*

*Procedimiento*

1. Mezclar los componentes de la parte I.
- 10 2. Añadir la solución de granulación (etanol) a la mezcla de la etapa 1 para formar un granulado.
3. Secar y molturar el granulado de la etapa 2.
- 15 4. Añadir los componentes de las partes II y III al granulado molturado de la etapa 3 y mezclarlos para conseguir la mezcla final.
5. Comprimir la mezcla final en comprimidos.

TABLA 2

Ingredientes	Ejemplo 5 mg/compr.	Ejemplo 6 mg/compr.	Ejemplo 7 mg/compr.	Ejemplo 8 mg/compr.
<b>Parte I</b>				
Linezolid	300,0	300,0	300,0	300,0
Almidón NF	100,0	100,0	100,0	100,0
Monohidrato de lactosa NF	100,0	----	----	----
Cal. Fosfato dibásico anh. USP	----	100,0	100,0	----
Manitol	----	----	----	100,0
Povidona USP (PVP K-30)	----	----	30,0	----
Hidroximetilcelulosa NF	16,0	16,0	----	16,0
Croscarmelosa sódica NF	----	----	24,0	----
<b>Parte I</b>				
Crospovidona USP	24,0	24,0	----	24,0
<b>Parte II</b>				
Lactosa atomizada	54,0	----	----	54,0
Celulosa microcristalina NF	----	----	40,0	----
A-Tab (Cal. Fosfato dibásico anh. USP)	----	54,0	----	----
<b>Parte III</b>				
Estearato de magnesio NF	6,0	6,0	6,0	6,0
<b>Total</b>	<b>600,0</b>	<b>600,0</b>	<b>600,0</b>	<b>600,0</b>

## ES 2 309 920 T3

Ejemplos 9-12

*Procedimiento - compresión directa*

5 *Procedimiento*

1. Mezclar los componentes de la parte I.
- 10 2. Añadir el estearato de magnesio de la parte II a la mezcla de la etapa 1 y mezclarlos para conseguir una mezcla final.
3. Comprimir la mezcla final de la etapa 2 en comprimidos.

15

TABLA 3

Ingredientes	Ejemplo 9 mg/compr.	Ejemplo 10 mg/compr.	Ejemplo 11 mg/compr.	Ejemplo 12 mg/compr.
<b>Parte I</b>				
Linezolid	300,0	300,0	300,0	300,0
Almidón 1500	100,0	100,0	100,0	100,0
Manitol	----	----	----	200,0
Povidona USP (PVP K-30)	30,0	----	30,0	30,0
Hidroximetilcelulosa NF	----	30,0	----	----
Croscarmelosa sódica NF	----	24,0	----	----
Crospovidona USP	24,0	----	24,0	24,0
Lactosa atomizada	100,0	----	----	----
Celulosa microcristalina NF	140,0	40,0	240,0	40,0
A-Tab (Cal. Fosfato dibásico anh. USP)	----	200,0	----	----
<b>Parte II</b>				
Estearato de magnesio NF	6,0	6,0	6,0	6,0
<b>Total</b>	700,0	700,0	700,0	700,0

50

55

60

65

## ES 2 309 920 T3

Ejemplos 13-14

*Procedimiento - granulación seca*

5 *Procedimiento*

1. Mezclar los componentes de la parte I y II.
2. Comprimir la mezcla de la etapa 1 en comprimidos (pepitas).
- 10 3. Molturar los comprimidos de la etapa 2, añadir los componentes de las partes III y IV y mezclar bien para conseguir la mezcla final.
- 15 4. Comprimir la mezcla final de la etapa 3 en comprimidos.

TABLA 4

Ingredientes	Ejemplo 13 mg/compr.	Ejemplo 14 mg/compr.
<b>Parte I</b>		
Linezolid	300,0	300,0
Almidón NF	100,0	100,0
Manitol	----	100,0
Povidona USP (PVP K-30)	30,0	----
Hidroximetilcelulosa NF	----	16,0
A-Tab (Cal. Fosfato dibásico anh. USP)	100,0	----
Crospovidona USP	24,0	24,0
<b>Parte II</b>		
Estearato de magnesio NF	5,0	5,0
<b>Parte III</b>		
Manitol	----	150
A-Tab (Cal. Fosfato dibásico anh. USP)	136,0	----
<b>Parte IV</b>		
Estearato de magnesio NF	5,0	5,0
<b>Total</b>	<b>700,0</b>	<b>700,0</b>

## ES 2 309 920 T3

Ejemplos 15-18

*Procedimiento - granulación húmeda*

5 *Solución de granulación - ver tabla a continuación*

*Procedimiento*

- 10 1. Mezclar los componentes de la parte I.
2. Añadir la solución de granulación y mezclar para formar un granulado.
3. Secar el granulado húmedo de la etapa 2 y molturarlo.
- 15 4. Añadir los componentes de las partes II y III al granulado molturado de la etapa 3 y mezclarlos para conseguir la mezcla final.
5. Comprimir la mezcla final de la etapa 4 en comprimidos.

TABLA 5

Ingredientes	Ejemplo 15 mg/compr.	Ejemplo 16 mg/compr.	Ejemplo 17 mg/compr.	Ejemplo 18 mg/compr.
<b>Parte I</b>				
Linezolid	300,0	300,0	300,0	300,0
Almidón NF	100,0	100,0	100,0	100,0
Cal. Fosfato dibásico anh. USP	100,0	100,0	100,0	----
Manitol	----	----	----	100,0
Povidona USP (PVP K-30)	30,0	30,0	30,0	30,0
Hidroximetilcelulosa NF	----	----	----	----
Croscarmelosa sódica NF	----	----	----	----
Crospovidona USP	24,0	24,0	24,0	24,0
<b>Solución de granulación</b>	<b>Etanol/agua purificada 1:1</b>	<b>Alcohol isopropílico</b>	<b>PVP K-30 en alcohol</b>	<b>PVP K-30 en alcohol/agua purificada</b>
<b>Parte II</b>				
Celulosa microcristalina	40,0	40,0	40,0	40,0
<b>Parte III</b>				
Estearato de magnesio NF	6,0	6,0	6,0	6,0
Total	600,0	600,0	600,0	600,0

60 El contenido polimórfico de cada una de las composiciones farmacéuticas se determinó mediante difracción de polvo de rayos X ("XRD"). Los difractogramas XRD se obtuvieron utilizando un difractómetro de polvo de rayos X Scintag modelo XTRA con un tubo de Cu y un detector de estado sólido. Para el muestreo se utilizó un soporte de muestra de aluminio estándar redondo con una placa de cuarzo de base cero redonda. Se utilizaron los parámetros de barrido siguientes: barrido regular, es decir, 2-40 grados  $2\theta$ , barrido continuo, velocidad 3,00 grado/min.

65 La fig. 1 muestra el difractograma XRD de la forma III de linezolid y la fig. 2 representa el difractograma de la forma II de linezolid.

## ES 2 309 920 T3

Los picos característicos en el difractograma XRD de la forma II de linezolid se encuentran a aproximadamente  $7,1 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $14,2 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$  grados 2-theta.

Los picos característicos en el difractograma XRD de la forma III de linezolid se encuentran a aproximadamente  $7,4 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $13,6 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $16,3 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $18,0 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$  y  $29,7 \pm 0,2$  grados 2-theta.

Las figs. 3-20 representan los difractogramas XRD de las composiciones farmacéuticas preparadas anteriormente. Conociendo los picos característicos en el XRD de la forma II de linezolid y de la forma III de linezolid es posible determinar la forma cristalina del linezolid en cada composición farmacéutica. El difractograma XRD de las composiciones farmacéuticas incluye los picos de linezolid y los excipientes incluidos en la formulación farmacéutica. Conociendo qué picos en el difractograma XRD de la composición farmacéutica son debidos a los excipientes, es posible identificar los picos que son debidos al linezolid y, por lo tanto, identificar si el linezolid en la composición farmacéutica es la forma III de linezolid o la forma II de linezolid. Aunque, puede no ser posible identificar en un difractograma XRD de una composición farmacéutica cada uno de los picos característicos de la forma II de linezolid o de la forma III de linezolid identificados anteriormente (por ejemplo, porque los picos de un excipiente pueden interferir con o superponerse con los picos de linezolid), un experto en la materia puede identificar un número de picos suficiente correspondientes a la forma III de linezolid o a la forma II de linezolid para caracterizar el linezolid en la composición farmacéutica como forma III de linezolid o forma II de linezolid. Típicamente, la aparición de picos en el difractograma XRD de una composición farmacéutica a  $7,4$ ,  $9,4$ ,  $13,6$ ,  $18,0$ ,  $21,0$  grados 2-theta ( $\pm 0,2$ ) es suficiente para mostrar que el linezolid presente en la composición farmacéutica es la forma III de linezolid. De forma similar, la aparición de picos en el difractograma XRD de una composición farmacéutica a  $14,2$ ,  $21,7$ ,  $23,6$  grados 2-theta ( $\pm 0,2$ ) es suficiente para mostrar que el linezolid presente en la composición farmacéutica además de la forma III es la forma II de linezolid. La elección de los picos específicos, sin embargo, puede variar si los excipientes utilizados son diferentes.

Se pueden utilizar asimismo técnicas diferentes de la difracción de polvo de rayos X, bien conocidas por los expertos en la materia, para identificar y cuantificar los polimorfos en las composiciones farmacéuticas tales como comprimidos. Otros procedimientos representativos incluyen, pero no se limitan a, RMN de estado sólido y la espectroscopia de infrarrojo.

La tabla 6 resume la forma cristalina de linezolid en cada una de las composiciones farmacéuticas tras la preparación.

TABLA 6

Tipo de granulación	Húmeda- agua purificada				Húmeda- Alcohol etílico 95%				Compresión directa			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ejemplo nº	Forma III	Forma III	Forma III	Forma III	Forma II	Forma II	Forma III+ 40% de forma II	Forma II	Forma III	Forma III	Forma III	Forma III + 15% de forma II

Tipo de granulación	Granulación seca		Solución de granulación húmeda			
	13	14	15	16	17	18
Forma cristalina mediante XRD	Forma III	Forma III + 15% forma II	Forma III + 50% forma II	Forma III	Forma III + 10% forma II	Forma III + 50% forma II

## ES 2 309 920 T3

La Tabla 7 resume los picos del ingrediente activo detectado en los difractogramas de rayos X de los comprimidos.

TABLA 7

Número de experimento	Picos XRD del ingrediente activo detectado en los difractogramas de los comprimidos
1	Picos de la forma III a aproximadamente 7,4, 9,4, 13,6, 18,1, 18,5, 22,2 grados 2-theta
2	Picos de la forma III a aproximadamente 7,4, 9,4, 13,5, 15,2-15,5 (ancho), 16,3, 16,9, 18,0, 18,5, 18,7, 21,1, 22,3 grados 2-theta
3	Picos de la forma III a aproximadamente 7,5, 9,5, 13,6, 15,3-15,5 (ancho), 16,4, 17,0, 18,1, 18,6, 18,9 (hombro), 21,1, 22,4 grados 2-theta
4	Picos de la forma III a aproximadamente 7,4, 9,4, 13,6, 14,7, 15,1-15,4 (ancho), 16,9, 18,0, 18,5, 21,0, 22,3 grados 2-theta.
5	Picos de la forma II a aproximadamente 9,5, 14,2, 16,9, 22,4, 23,6, 21,6, 25,2 grados 2-theta.
6	Picos de la forma II a aproximadamente 9,5, 14,2, 16,2, 16,8, 19,4, 21,7, 22,4, 23,6, 25,3 grados 2-theta.
7	Picos de la forma III a aproximadamente 7,4, 9,4, 13,6, 18,1, 18,5, 18,8 (hombro), 21,0, 22,3 y pico de la forma II a aproximadamente 14,2, 23,6 grados 2-theta.
8	Picos de la forma II a aproximadamente 9,6, 14,3, 16,9, 21,8, 22,5, 23,7 grados 2-theta.
9	Picos de la forma III a aproximadamente 7,5, 9,5, 13,6, 16,9, 18,1, 18,5, 21,0, 22,3 grados 2-theta.
10	Picos de la forma III a aproximadamente 7,5, 9,5, 13,6, 16,4, 16,9, 18,1, 18,5, 18,8, 21,1, 22,3, 25,5 grados 2-theta.
11	Picos de la forma III a aproximadamente 7,4, 9,4, 13,6, 15,1-15,4 (ancho), 16,4, 16,9, 18,0, 18,5, 21,0, 22,2 grados 2-theta.
12	Picos de la forma III a aproximadamente 7,4, 9,5, 13,7, 16,4, 16,9, 18,2, 18,8, 25,3, 25,5 grados 2-theta y pico de la forma II a aproximadamente 23,6 grados 2-theta.
13	Picos de la forma II a aproximadamente 7,4, 9,4, 13,6, 15,2-15,5 (ancho), 16,9, 18,1, 18,5, 21,0, 22,2 grados 2-theta.
14	Picos de la forma III a aproximadamente 7,5, 9,5, 14,7, 15,1-15,5 (ancho), 16,4, 16,9, 18,1, 18,5, 18,9 (hombro), 21,1, 22,3 grados 2-theta y pico de la forma II a aproximadamente 23,5 grados 2-theta.
15	Picos de la forma III a aproximadamente 7,4, 9,4, 13,5, 15,2-15,5 (ancho), 16,3, 16,9, 18,1, 18,5, 21,1, 22,2 grados 2-theta y pico de la forma II a aproximadamente 9,7, 14,4, 23,6 grados 2-theta.
16	Picos de la forma III a aproximadamente 7,4, 9,4, 13,6, 15,1-15,5 (ancho), 16,3, 16,9, 18,1, 18,5, 21,1, 22,3 grados 2-theta.
17	Picos de la forma III a aproximadamente 7,5, 9,5, 13,6, 15,2-15,5 (ancho), 16,4, 17,0, 18,2, 18,6, 21,1, 22,3 grados 2-theta y pico de la forma II a aproximadamente 23,6 grados 2-theta
18	Picos de la forma III a aproximadamente 7,3, 9,4, 13,5, 15,3-15,5 (ancho), 18,0, 18,5, 21,0, 22,2 grados 2-theta y pico de la forma II a aproximadamente 14,2, 21,7, 23,4 grados 2-theta

## ES 2 309 920 T3

Todas las formulaciones, a pesar de la composición polimórfica, fueron extremadamente estables a 25°C/60% de HR durante 6 ó 3 meses, en el sentido de que se produjo la conversión al 10% de NMT de la forma III a la forma II. (Ver tabla 8).

TABLA 8

*Resultados de estabilidad de las formulaciones de la forma IV a 25°C/60% de HR*

Intervalo	Ejemplo nº 1	Ejemplo nº 2	Ejemplo nº 3	Ejemplo nº 11
T= 0	III	III	III	III
T= 3 meses	III	III	III	III
T= 6 meses	III	III	III	III

Intervalo	Ejemplo nº 4	Ejemplo nº 7	Ejemplo nº 9	Ejemplo nº 10	Ejemplo nº 12	Ejemplo nº 13	Ejemplo nº 14	Ejemplo nº 15	Ejemplo nº 16	Ejemplo nº 17	Ejemplo nº 18
T = 0	III	III + 40% II	III	III	III + 15% II	III	III + 15% II	III + 50% II	III	III + 10% II	III + 50% II
T=3 meses	III + 10% II	III + 40% II	III	III	III + 15% II	III	III + 15% II	III + 60% II	III	III + 20% II	III + 60% II

Se observó que todas las composiciones sólidas preparadas según los procedimientos de la presente invención mediante la granulación húmeda con agua, isopropanol o etanol en presencia de povidona son estables a 40°C/75% de HR (ver tablas 9 y 10), según los criterios siguientes:

no más del 30% de conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid después de 3 meses (ejemplos 4, 7, 9, 11, 15, 17, 18);

no más del 25% de conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid después de 2 meses (ejemplos 4, 7, 9, 11, 15, 17, 18);

no más del 20% de conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid después de 1 mes (ejemplos 7, 9, 11, 15, 17, 18).

Una composición farmacéutica que comprende la forma III de linezolid en la que no existe más del 30% de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid después de 3 meses en la que la composición farmacéutica se mantiene a 40°C/75% de HR es una composición que comprende "la forma III de linezolid polimórficamente estable".

TABLA 9

*Resultados de estabilidad de la formación de la forma IV a 40%/75% de HR  
(conversión a la forma II no detectable)*

Intervalo	Ejemplo nº 1	Ejemplo nº 2	Ejemplo nº 3	Ejemplo nº 16
T = 0	III	III	III	III
T = 1 mes	III	III	III	III
T = 2 meses	III	III	III	III
T = 3 meses	III	III	III	III

Los resultados de la tabla 9 muestran que no existe conversión detectable de la forma III a la forma II en las composiciones de los ejemplos 1, 2, 3 y 16.

Tabla 10: resultados de estabilidad de las formulaciones de la forma III a 40°C/75% de HR

Intervalo	Ejemplo nº 4	Ejemplo nº 7	Ejemplo nº 9	Ejemplo nº 10	Ejemplo nº 11	Ejemplo nº 12	Ejemplo nº 13	Ejemplo nº 15	Ejemplo nº 17	Ejemplo nº 18
T = 0	III	III+40%II	III	III	III	III+15%II	III	III+50%II	III+10%II	III+60%II
T = 1 mes	III	III+50%II	III	III	III	III+15%II	III+50%II	III+60%II	III+20%II	III+60%II
T = 2 meses	III+25%II	III+55%II	III+20%II	III+40%II	III+10%II	III+40%II	III+70%II	III+60%II	III+25%II	III+60%II
T = 3 meses	III+30%II	III+60%II	III+35%II	III+65%II	III+10%II	III+50%II	III+80%II	III+70%II	III+35%II	III+65%II

## ES 2 309 920 T3

Se cree que en las formulaciones de la granulación húmeda con agua o isopropanol, la forma III se conserva en el tiempo a pesar de los excipientes presentes. (Ejemplos nº 1, 2, 3, 16).

5 Se cree asimismo que las formulaciones de los ejemplos nº 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18, es decir, en los que la formulación se seca o se utilizaron otros disolventes en lugar de o en combinación con agua, la presencia de PVP aumenta la estabilidad hacia la transformación polimórfica.

Los resultados de los experimentos descritos anteriormente demuestran lo siguiente.

10 La granulación húmeda con agua o isopropanol es mejor que la granulación con etanol para proporcionar una formulación con la forma II que contiene no más del 20% de la forma II.

15 La granulación húmeda con etanol que contiene povidona es mejor que la granulación con etanol en ausencia de povidona que contiene no más del 20%.

20 La povidona inhibe la conversión de la forma III a la forma II incluso bajo condiciones en las que es probable la conversión de la forma III a la forma II (por ejemplo, en presencia de etanol). La formulación de una composición farmacéutica que contiene povidona mediante la adición de povidona a la composición como una solución de povidona es mejor que la mezcla de povidona sólida con otros excipientes.

25 La granulación húmeda proporciona ventajosamente una formulación con la forma III sustancialmente libre de la forma II.

Es ventajoso evitar utilizar alcoholes de azúcar, en particular manitol, como excipiente. Incluso en los procedimientos de granulación seca es ventajoso evitar utilizar alcoholes de azúcar, en particular manitol como excipiente.

30 La presente invención no se limita en alcance por las formas de realización específicas descritas en los ejemplos a título ilustrativo de unos pocos aspectos de la presente invención y cualquiera de las formas de realización que son equivalentes funcionalmente están dentro del alcance de la presente invención. De hecho, resultarán evidentes para los expertos en la materia diversas modificaciones de la presente invención además de las mostradas y descritas en la presente memoria y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende la forma III de linezolid polimórficamente estable y un excipiente farmacéuticamente aceptable **caracterizada** porque la composición farmacéutica muestra no más del 10% de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando se almacena a 25°C/60% de HR durante 3 meses, preparándose dicha composición mediante un procedimiento que evita líquidos o una granulación húmeda utilizando un disolvente de granulación seleccionado de entre el grupo constituido por agua, isopropanol, etanol en presencia de povidona y agua mezclada con isopropanol o agua mezclada con etanol en presencia de povidona.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el excipiente es la povidona.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica está libre de manitol.
- 15 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es un sólido.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la composición farmacéutica está en forma de un comprimido o una cápsula.
- 20 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica muestra menos del 30 por ciento de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando la composición farmacéutica se mantiene a 40°C y a 75% de humedad relativa durante 3 meses.
- 25 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica muestra menos del 25 por ciento de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando la composición farmacéutica se mantiene a 40°C y a 75% de humedad relativa durante 2 meses.
- 30 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica presenta menos del 20 por ciento de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid cuando la composición farmacéutica se mantiene a 40°C y a 75% de humedad relativa durante 1 mes.
9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma III de linezolid polimórficamente estable es la forma III de linezolid polimórficamente pura y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma III de linezolid polimórficamente pura contiene menos del 20% de la forma II de linezolid.
- 40 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la forma III de linezolid polimórficamente pura contiene menos del 10% de la forma II de linezolid.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la forma III de linezolid polimórficamente pura contiene menos del 5% de la forma II de linezolid.
- 45 13. Composición farmacéutica que comprende la forma III de linezolid polimórficamente pura y un excipiente farmacéuticamente aceptable en la que la composición se prepara mediante un procedimiento que evita los líquidos o la granulación húmeda utilizando agua como disolvente de granulación.
- 50 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la forma III de linezolid es la forma III de linezolid polimórficamente estable.
15. Composición farmacéutica que comprende la forma III de linezolid y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente que limita la conversión de la forma III a la forma II de linezolid.
- 55 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que la composición farmacéutica contiene no más del 20% de la forma II de linezolid.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el excipiente es la povidona.
- 60 18. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que la composición farmacéutica está libre de manitol.
- 65 19. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la granulación húmeda de la forma III de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable utilizando un disolvente de granulación seleccionado de entre el grupo constituido por agua, isopropanol, etanol en presencia de povidona y agua mezclada con isopropanol o agua mezclada con etanol en presencia de povidona.

## ES 2 309 920 T3

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que la forma III de linezolid contiene no más de 20% de la forma II de linezolid.
21. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el disolvente de granulación se selecciona de entre el grupo  
5 constituido por agua e isopropanol.
22. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende povidona.
- 10 23. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el disolvente de granulación se selecciona de entre el grupo constituido por agua, isopropanol o etanol en presencia de povidona.
24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que la forma III de linezolid contiene no más del 20% de la forma II de linezolid.
- 15 25. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que el disolvente de granulación comprende agua libre de etanol.
26. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que el disolvente de granulación comprende isopropanol libre  
20 de etanol.
27. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que el disolvente de granulación comprende etanol en presencia de povidona.
- 25 28. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la granulación seca de la forma III de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
29. Procedimiento según la reivindicación 28, en el que la forma III de linezolid contiene no más del 20% de la forma II de linezolid.
- 30 30. Procedimiento según la reivindicación 28, en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende povidona.
31. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende mezclar la forma III de linezolid con un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una mezcla y la compresión directa de la mezcla.
- 35 32. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que la forma III de linezolid contiene no más del 20% de la forma II de linezolid.
- 40 33. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende la povidona.
- 45 34. Procedimiento para la limitación de la conversión de la forma III de linezolid a la forma II de linezolid durante la formulación de una composición farmacéutica según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende por lo menos una de entre:
- 50 i. formular la composición farmacéutica mediante granulación húmeda utilizando un disolvente de granulación que está libre de etanol;
- ii. formular la composición farmacéutica mediante granulación húmeda utilizando un disolvente de granulación, en el que durante la formulación el disolvente de granulación se pone en contacto con la forma III de linezolid en presencia de povidona;
- 55 iii. incluir la povidona en la composición farmacéutica; y
- iv. mantener la composición farmacéutica libre de alcoholes de azúcar.
35. Procedimiento según la reivindicación 34, en el que el procedimiento comprende la formulación de la composición farmacéutica mediante granulación húmeda utilizando un disolvente de granulación seleccionado de entre el grupo constituido por agua e isopropanol.
- 60 36. Procedimiento según la reivindicación 34, en el que el procedimiento comprende mantener la composición farmacéutica libre de alcoholes de azúcar y el alcohol de azúcar es el manitol.
- 65 37. Procedimiento o composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el/la que la composición es o el procedimiento comprende mantener la composición farmacéutica libre de alcoholes de azúcar y el alcohol de azúcar es el manitol.

Fig. 1

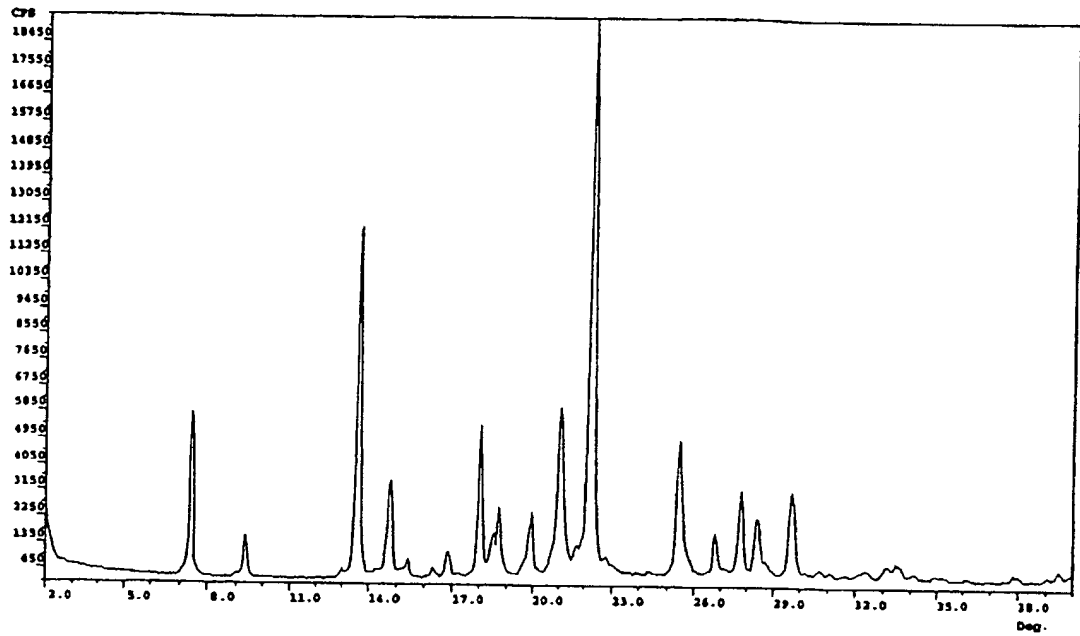


Fig. 2

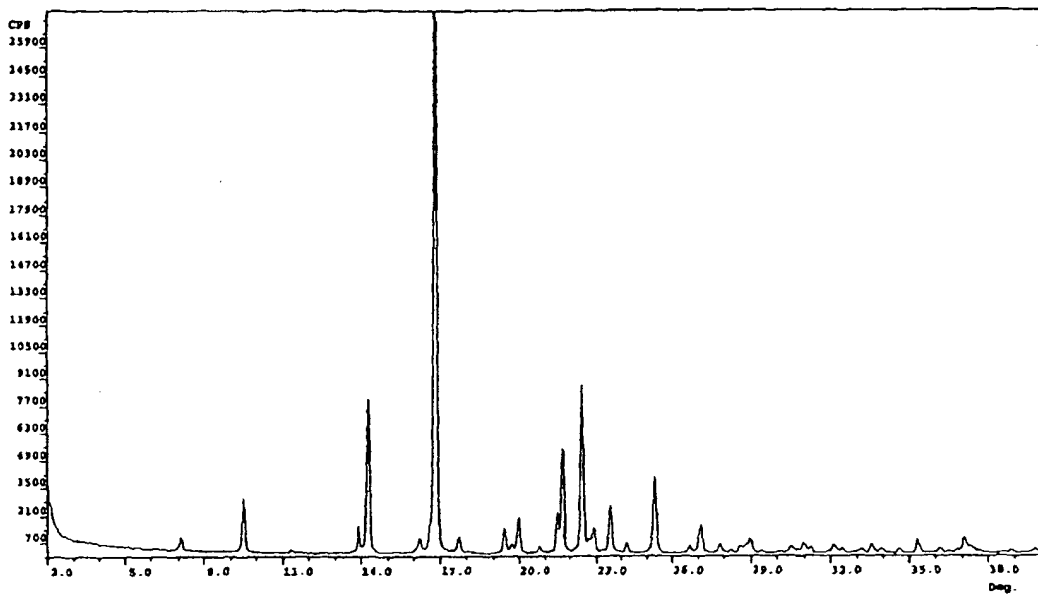


Fig. 3

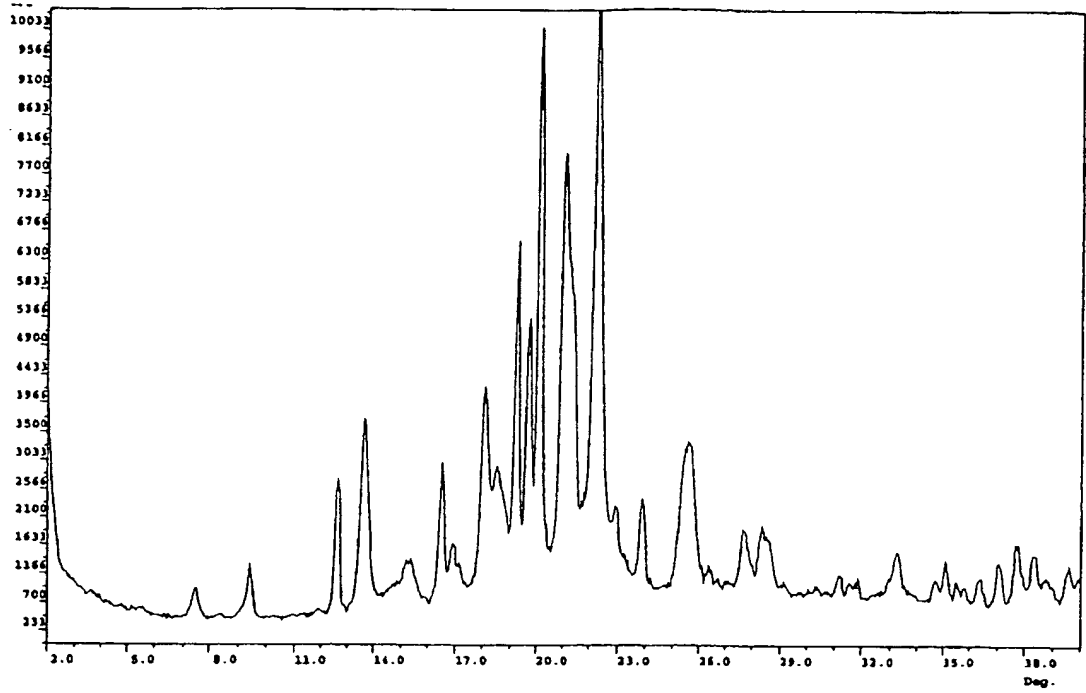


Fig.4

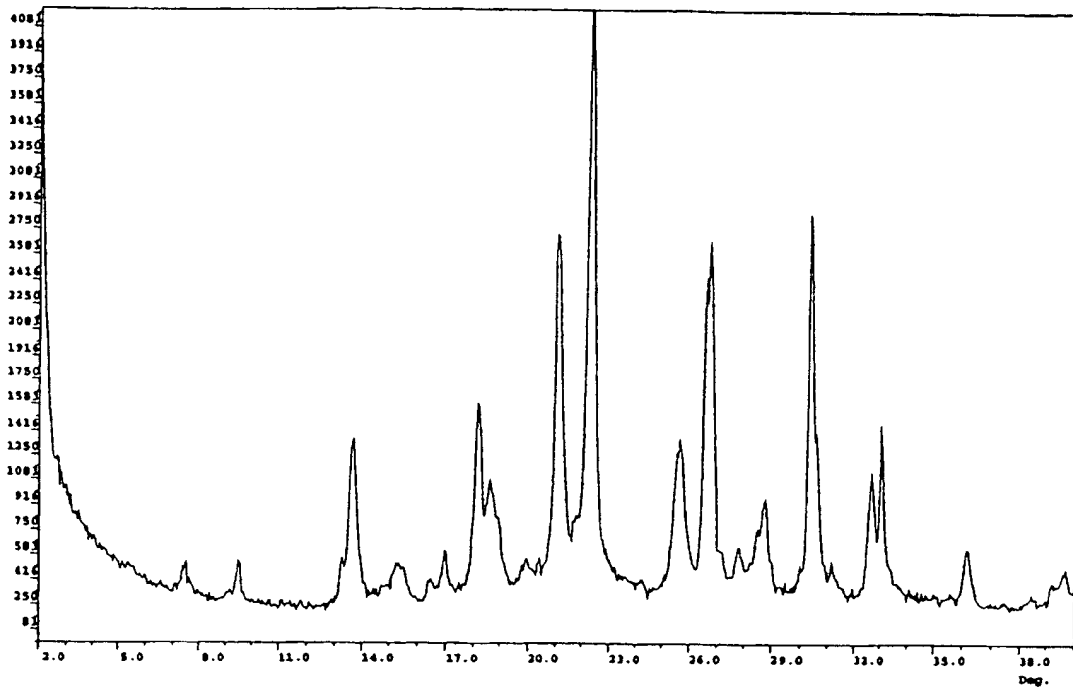


Fig. 5

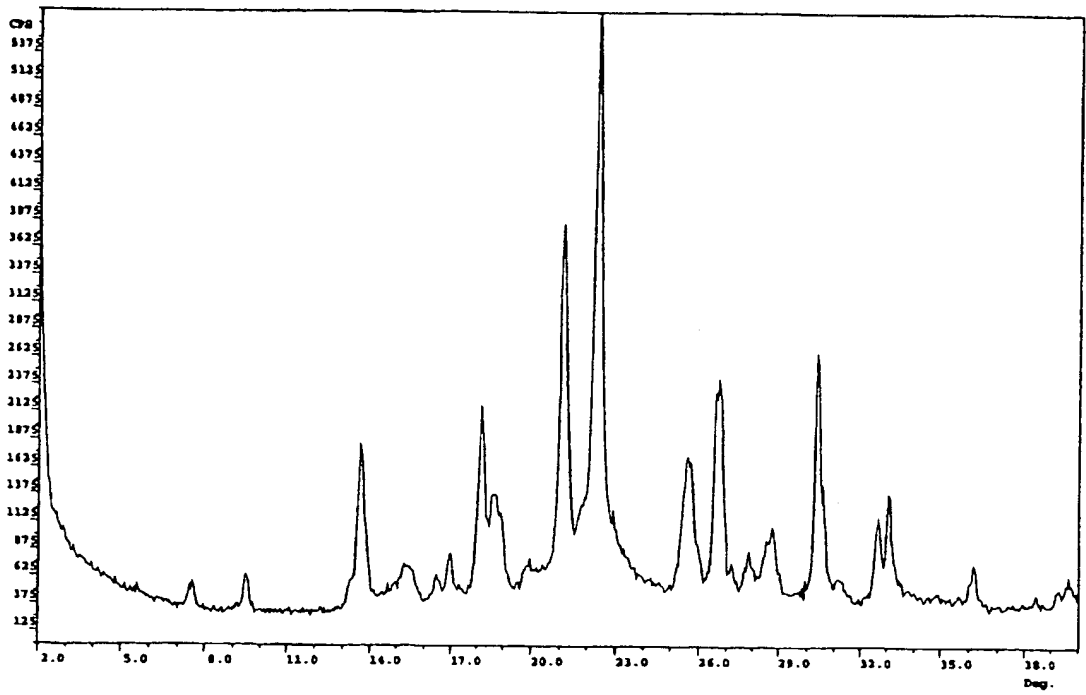


Fig.6

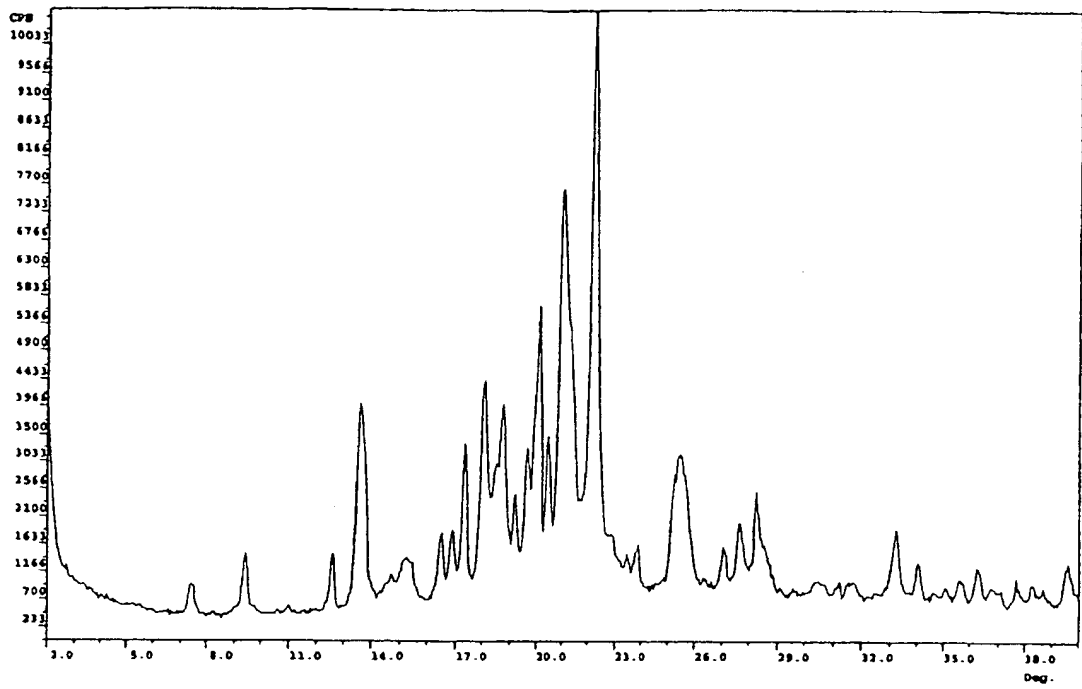


Fig. 7

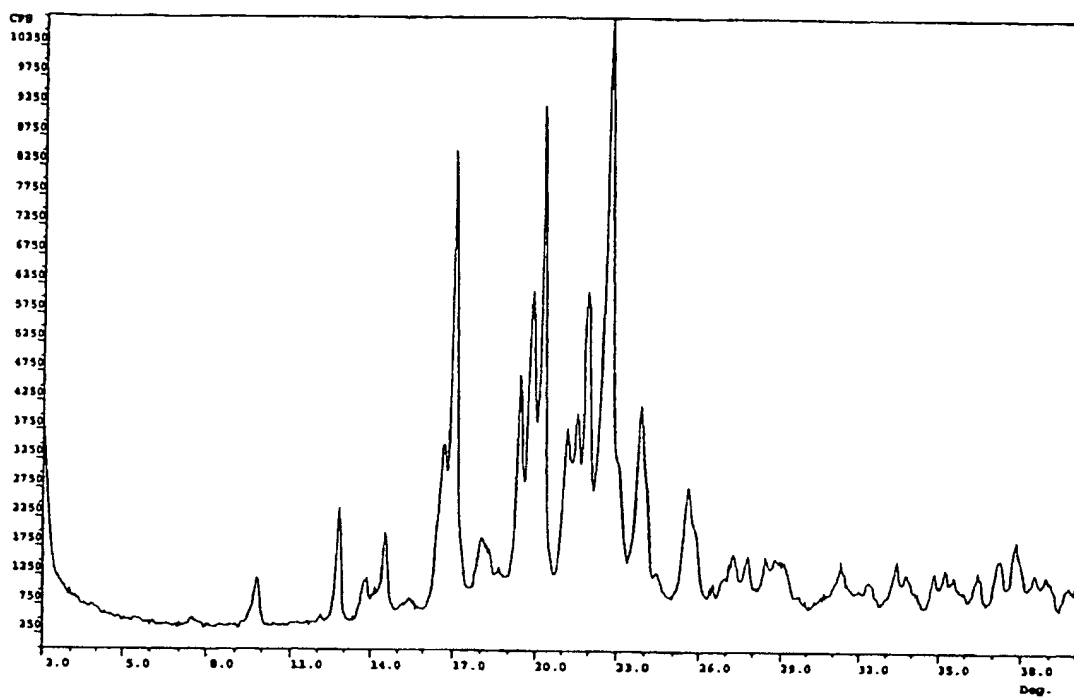


Fig.8

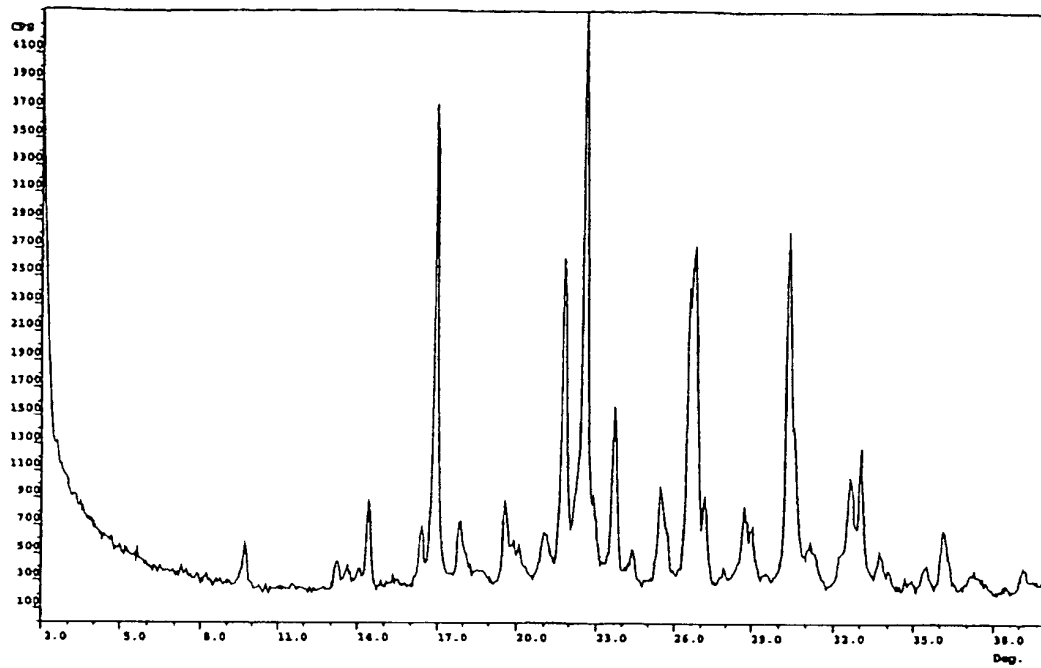


Fig. 9

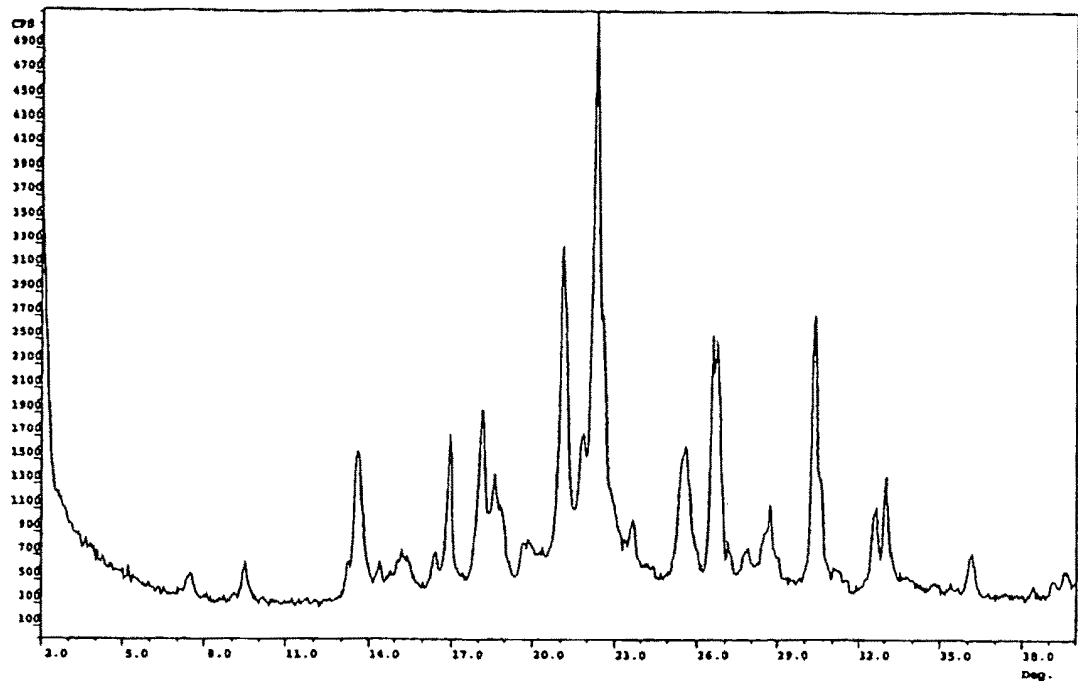


Fig. 10

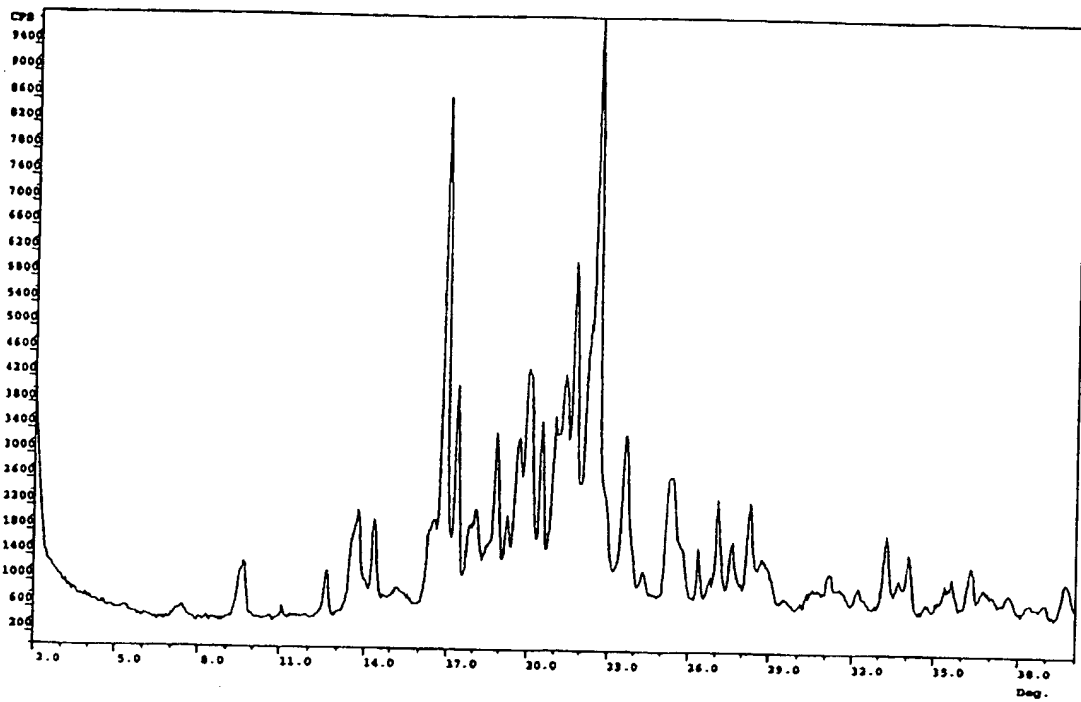


Fig. 11

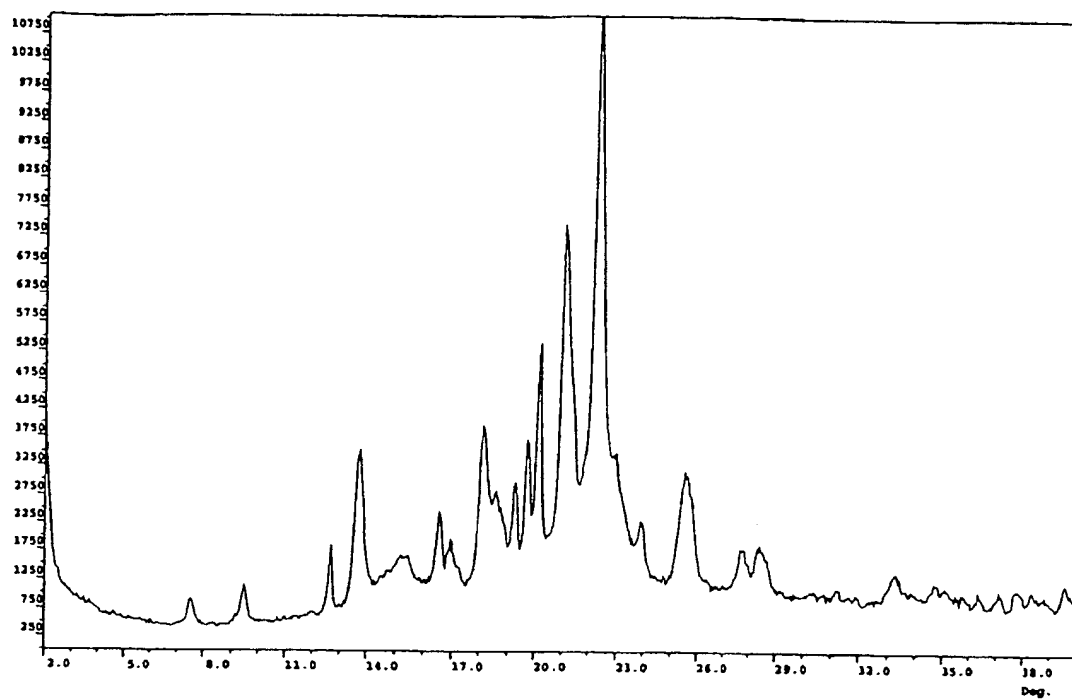


Fig. 12

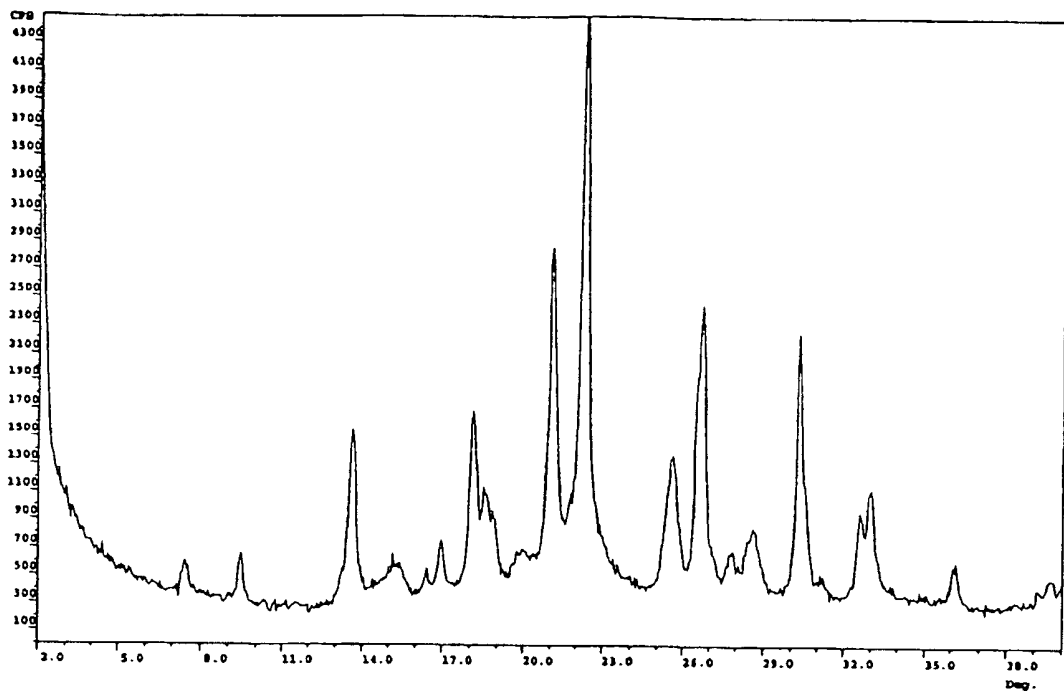


Fig. 13

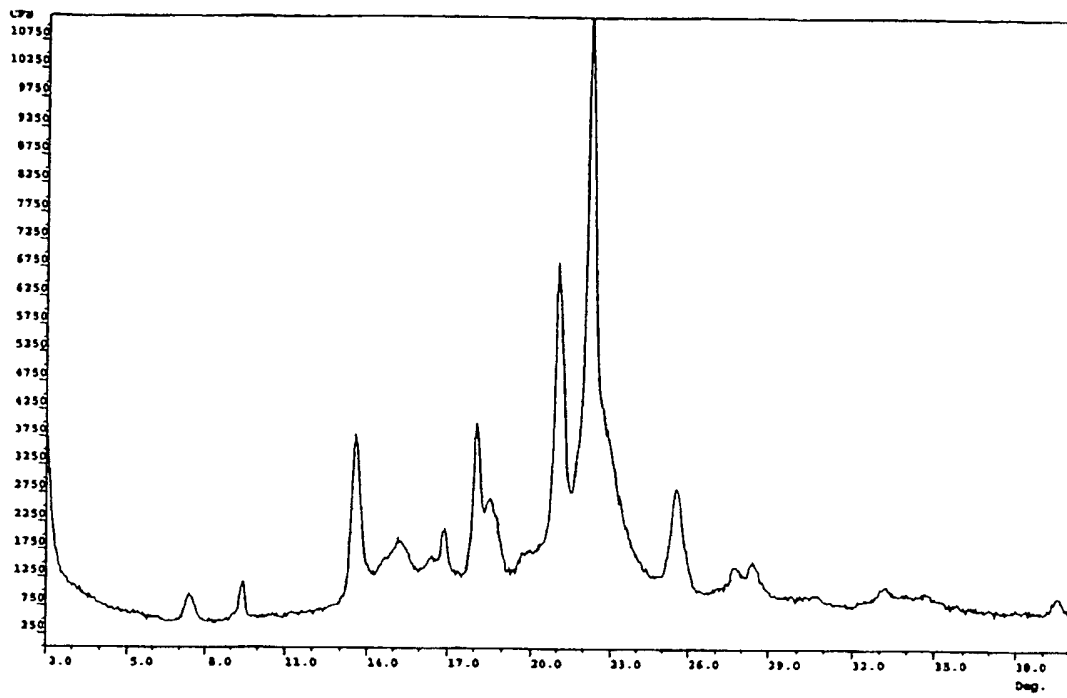


Fig. 14

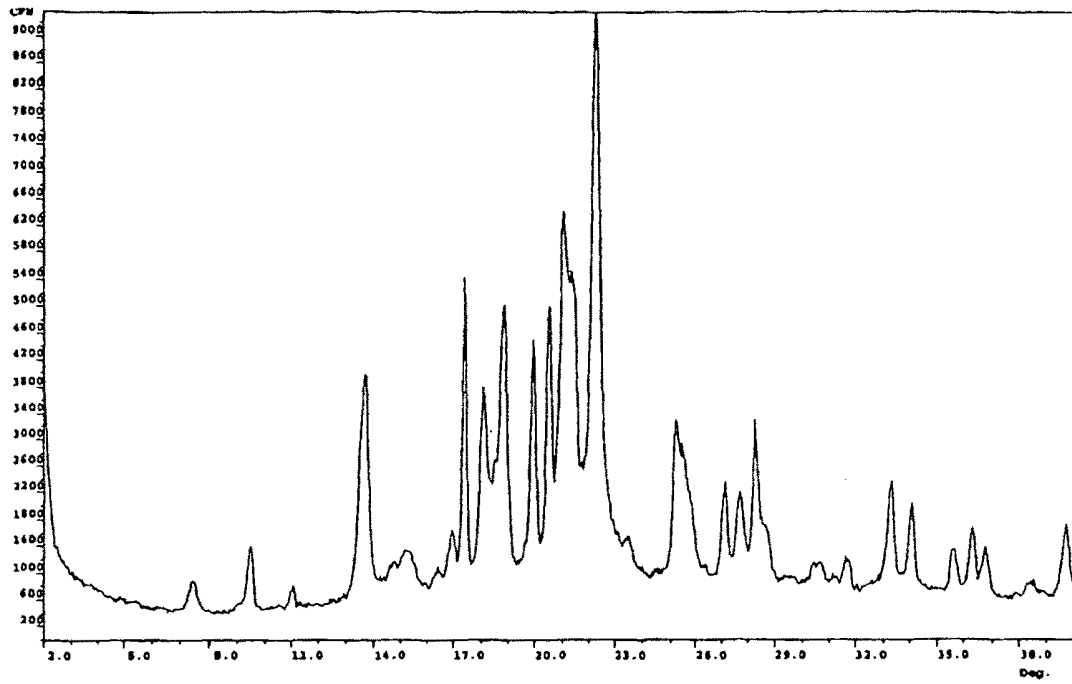


Fig. 15

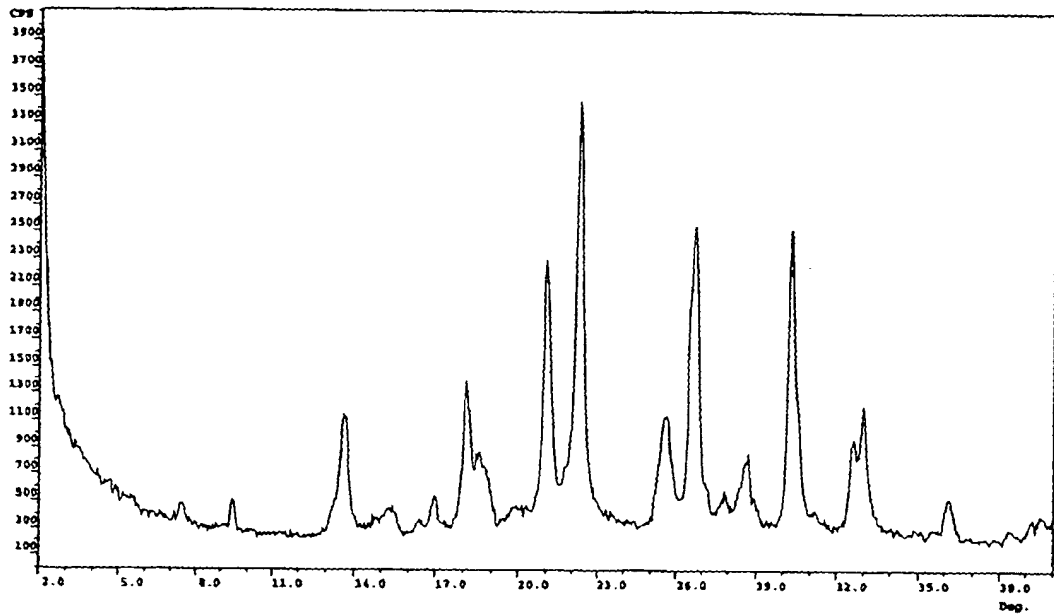


Fig. 16

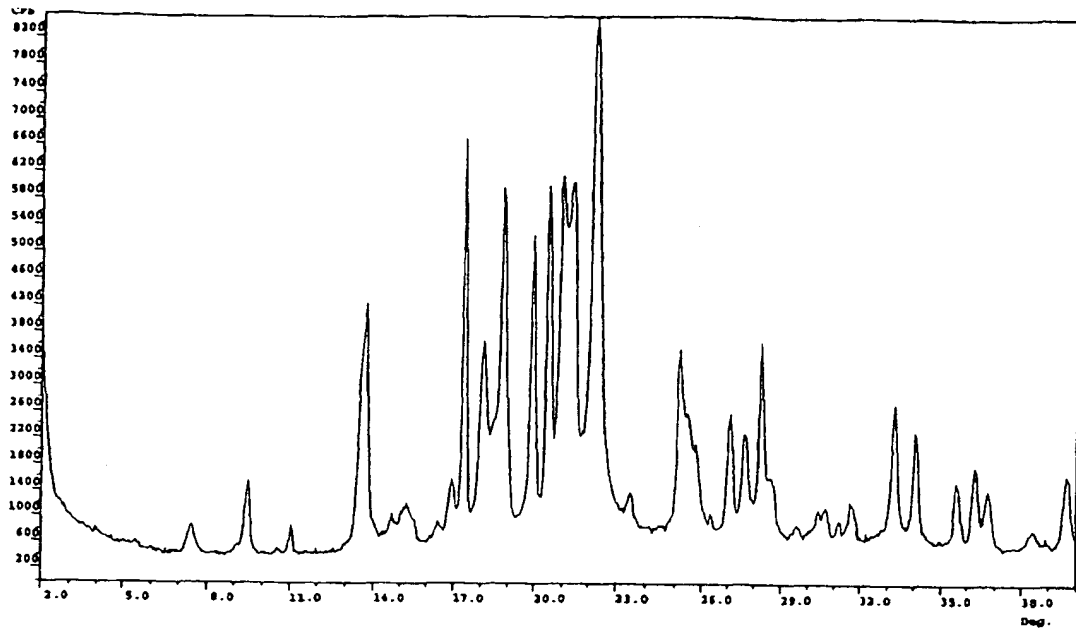


Fig. 17

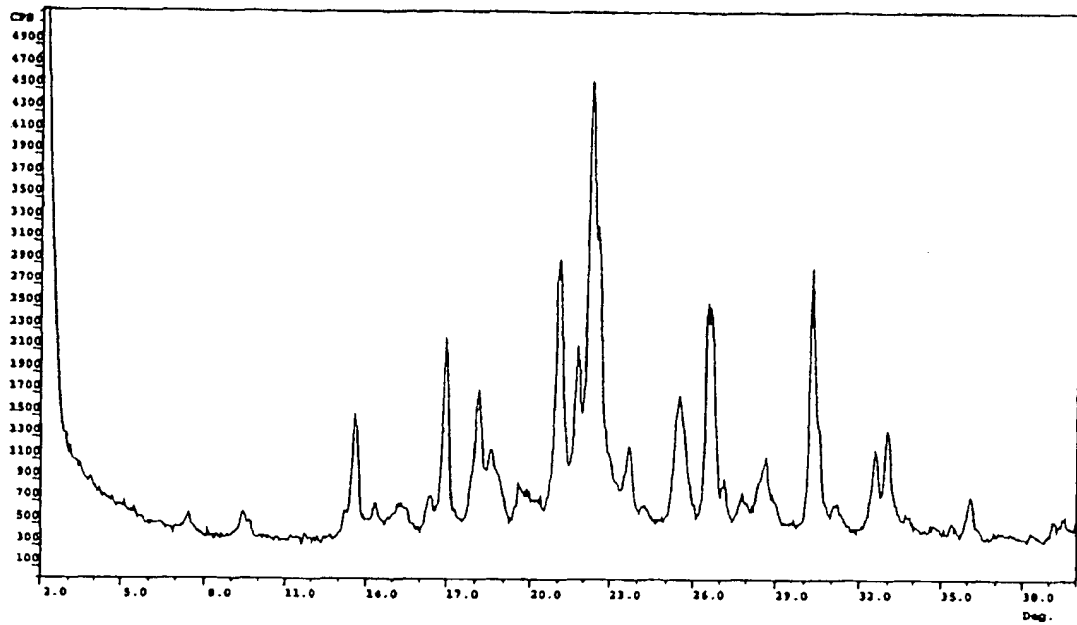


Fig. 18

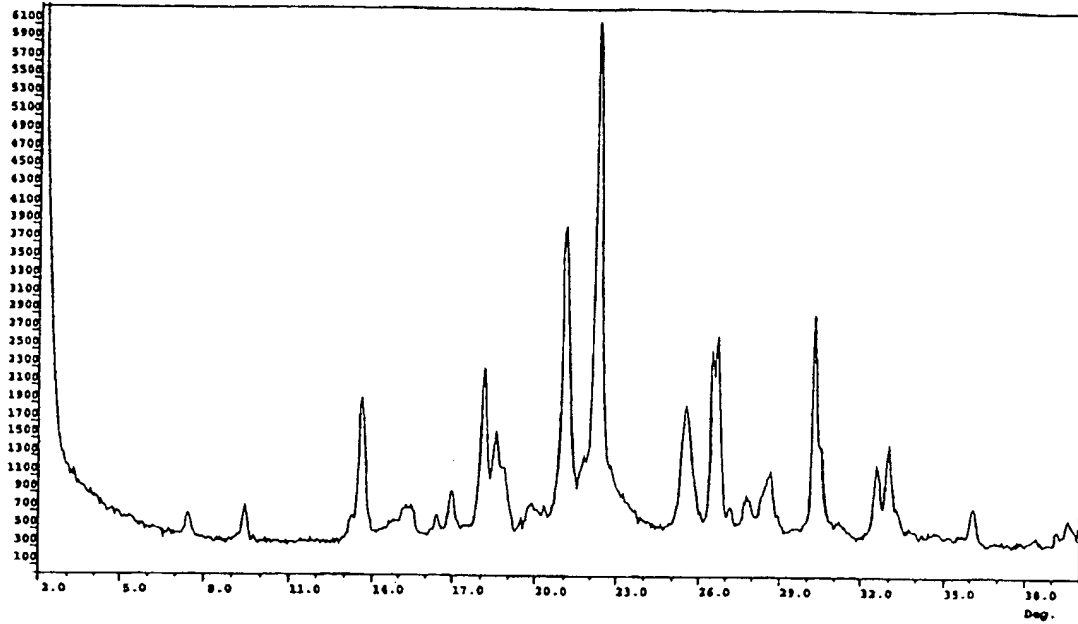


Fig. 19

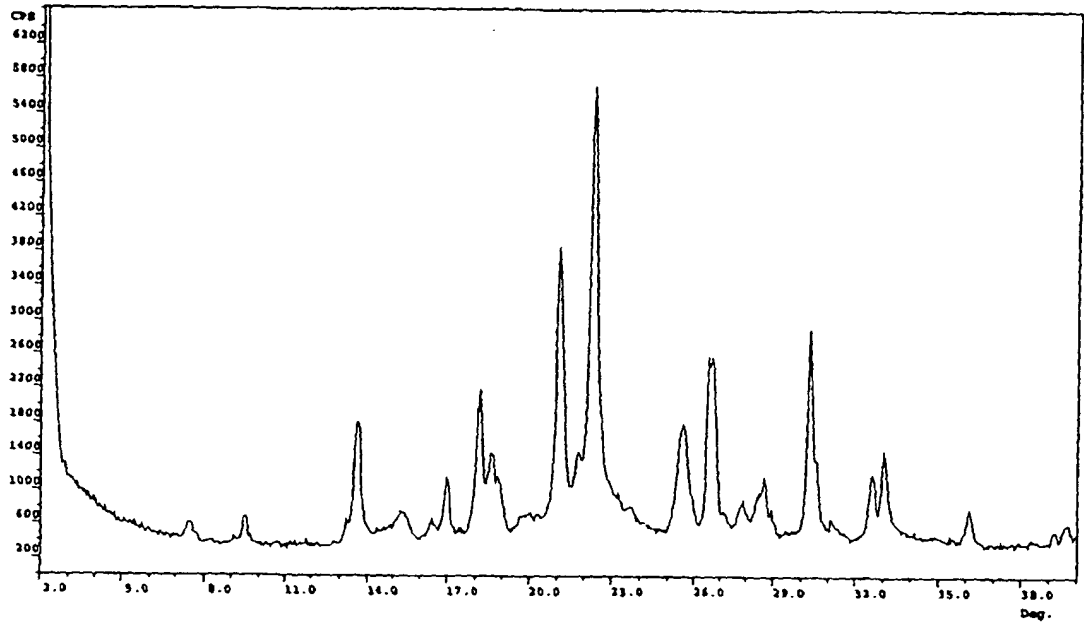


Fig. 20

